

⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication :

2 729 664

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

⑫ N° d'enregistrement national :

95 00659

⑮ Int Cl<sup>8</sup> : C 07 C 323/09, 313/02, 309/36, 211/58, 63/36, 59/48,  
57/44, 57/42, A 61 K 31/19

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫ Date de dépôt : 20.01.95.

⑬ Priorité :

⑭ Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 26.07.96 Bulletin 96/30.

⑯ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑰ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑴ Demandeur(s) : CENTRE INTERNATIONAL DE  
RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA  
CIRD GALDERMA — FR.

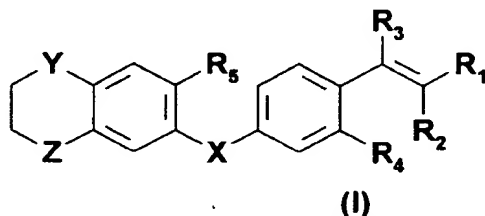
⑵ Inventeur(s) : BERNARDON JEAN MICHEL.

⑶ Titulaire(s) :

⑷ Mandataire : L'OREAL

⑸ COMPOSES BICYCLIQUES-AROMATIQUES A FORTE ACTIVITE BIOLOGIQUE COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES LES CONTENANT ET UTILISATIONS.

⑹ L'invention concerne de nouveaux composés  
bicycliques-aromatiques à forte activité biologique qui pré-  
sentent comme formule générale (I):



ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des composi-  
tions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine  
humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhu-  
matismes, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmolo-  
giques notamment), ou bien encore dans des compositions  
cosmétiques.

FR 2 729 664 - A1



**COMPOSES BICYCLIQUES-AROMATIQUES A FORTE ACTIVITE  
BIOLOGIQUE, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET COSMETIQUES  
LES CONTENANT ET UTILISATIONS**

5

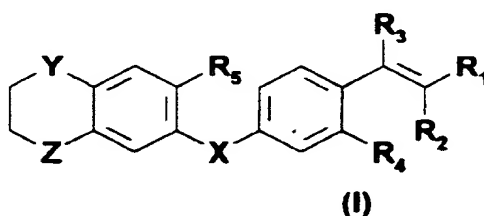
L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés bicycliques-aromatiques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

Les composés selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :

30



dans laquelle:

35

\* R<sub>1</sub> représente (i) un atome d'hydrogène

(ii) le radical -CH<sub>3</sub>

40

(iii) le radical -CH<sub>2</sub>OR<sub>6</sub>

(iv) le radical -O-R<sub>8</sub>, uniquement lorsque R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique;

(v) le radical  $-\text{CO}-\text{R}_{10}$

(vi) un radical  $-\text{S}(\text{O})_p-\text{R}_{12}$

5  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{12}$  et  $p$  ayant les significations données ci-après,

\*  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  sont soit indépendants, soit pris ensemble,

- dans le cas où ils sont indépendants :

10  $\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical hydroxy, un radical  $-\text{OR}_7$ , un radical  $-\text{O}-\text{COR}_7$ , un radical amino ou un radical  $-\text{NH}-\text{COR}_7$ ;

$\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- dans le cas où ils sont pris ensemble :

15  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  forment avec la liaison éthylénique une liaison acétylénique;

\*  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_4$  sont soit indépendants, soit pris ensemble,

- dans le cas où ils sont indépendants :

$\text{R}_2$  a la signification donnée ci-dessus;

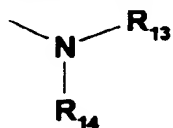
20  $\text{R}_4$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical  $-\text{OR}_7$ , un radical  $-\text{O}-\text{COR}_7$ ;

- dans le cas où ils sont pris ensemble :

25  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_4$  forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique.

$\text{R}_7$  ayant la signification donnée ci-après;

30 \*  $\text{R}_5$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical  $\text{NO}_2$ , un radical hydroxy, un radical  $-\text{OR}_7$ , un radical  $-\text{O}-\text{COR}_7$ , ou bien encore un radical



$\text{R}_7$ ,  $\text{R}_{13}$  et  $\text{R}_{14}$  ayant les significations données ci-après;

35 \*  $\text{X}$  représente  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t-$  ou  $-\text{NR}_{12}-$ ,

$t$  et  $\text{R}_{12}$  ayant les significations données ci-après;

\*  $\text{Y}$  et  $\text{Z}$ , identiques ou différents, représentent  $-\text{CR}_{13}\text{R}_{14}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t-$ , avec la condition que  $\text{Y}$  et  $\text{Z}$  ne sont pas simultanément un atome d'oxygène ou un

40 radical  $-\text{S}(\text{O})_t$ ;

$t$ ,  $\text{R}_{13}$  et  $\text{R}_{14}$  ayant les significations données ci-après;

étant entendu que dans tout ce qui précède :

$R_6$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical  $-COR_7$  ;

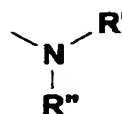
$R_7$  représente un radical alkyle inférieur

5  $R_8$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical  $-(CH_2)_m-(CO)_n-R_9$

$R_9$  représente un radical alkyle inférieur ou un hétérocycle

10  $R_{10}$  représente:

- (a) un atome d'hydrogène;
- (b) un radical alkyle inférieur;
- (c) un radical



15

(d) un radical- $O-R_{11}$

20  $R_{11}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide;

$R_{12}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur;

25  $R_{13}$  et  $R_{14}$  représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur;

$m$  est un entier variant de 1 à 3;

30  $n$  est 0 ou 1;

$p$  est un entier variant de 0 à 3;

$t$  est 0, 1 ou 2;

35

$R'$  et  $R''$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de sucre ou encore pris ensemble forment un hétérocycle.

40

L'invention vise également les sels des composés de formule (I) ci-dessus dans le cas où  $R_1$  représente une fonction acide carboxylique, une fonction acide sulfonique ou encore lorsque le radical  $R_5$  représente une fonction amine. Elle vise aussi les isomères optiques et géométriques desdits composés.

45

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il s'agit de préférence de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

- 5 Selon la présente invention, on entend par radical alkyle inférieur un radical ayant de 1 à 12, de préférence de 1 à 9, atomes de carbone, avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertiobutyle, hexyle, nonyle et dodécyle.
- 10 Par radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyl.
- Par radical monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant de préférence 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.
- 15 Par radical polyhydroxyalkyle, on entend un radical contenant de préférence de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.
- 20 Par radical aryle, on entend de préférence un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.
- 25 Par radical aralkyle, on entend de préférence le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.
- 30 Par radical alkényle, on entend un radical contenant de préférence de 1 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.
- Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.
- 35 Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la combinaison d'acides aminés.
- 40 Par hétérocycle enfin, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou mono ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.
- 45 Lorsque R<sub>5</sub> représente un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de chlore et de brome.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

5 Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

Acide  $\beta$ -methyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

10

Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)phenylpropiolique

Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyloxy)naphtoïque

15

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)naphtoïque

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfinyl)naphtoïque

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque

20

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamino)naphtoïque

Acide  $\alpha$ -hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

25

Acide  $\alpha$ -acetamido-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)naphtoïque

30

Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque

Acide 6-(3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

35

Selon la présente invention, les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels l'une au moins des conditions ci-dessous sont respectées :

-  $R_1$  est un radical -CO- $R_{10}$  ;

40

- X représente -O-, -S-, -NR<sub>12</sub>- ;

-  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

45

-  $R_2$  et  $R_4$  forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique ;

-  $R_2$  et  $R_3$  forment avec la liaison éthylénique une liaison acétylénique.

La présente invention a également pour objet les procédés de préparations des composés de formule (I), en particulier selon les schémas réactionnels donnés aux figures 1 et 2.

- 5 Ainsi, les composés de formule I (a) peuvent être obtenus (figure 1) à partir du sel de sodium du dérivé phénolique (3) par couplage avec un dérivé halogéné (7), de préférence un dérivé bromé ou iodé, en présence d'un complexe de bromure de cuivre et de diméthyl sulfure dans un solvant tel que la pyridine. Les dérivés phénoliques (3) pouvant être obtenus par une réaction de type Friedel et  
10 Crafts à partir d'un phénol (2) et d'un dérivé dihalogéné (1) en présence d'un acide de Lewis par exemple le chlorure d'aluminium.

- Les composés de formule I (b) peuvent être obtenus (figure 1) à partir du sel de sodium du dérivé thiol (6) par couplage avec un dérivé halogéné (7), de  
15 préférence un dérivé bromé ou iodé, en présence d'un catalyseur tel que certains complexes de métaux de transition dans un solvant alcoolique tel que l'alcool éthylique ou butylique.  
Comme catalyseur on peut en particulier mentionner ceux dérivés du nickel ou du palladium par exemple les complexes de  $Ni^{II}$  avec diverses phosphines et le  
20 tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0).

- Les dérivés thiols (6) peuvent être obtenus à partir des dérivés phénoliques (3) via les dérivés dialkylthiocarbamates (4) et (5) selon les conditions générales décrites par M. Newman et H. Karnes dans J. Org. Chem 1966 31 3980-4.  
25

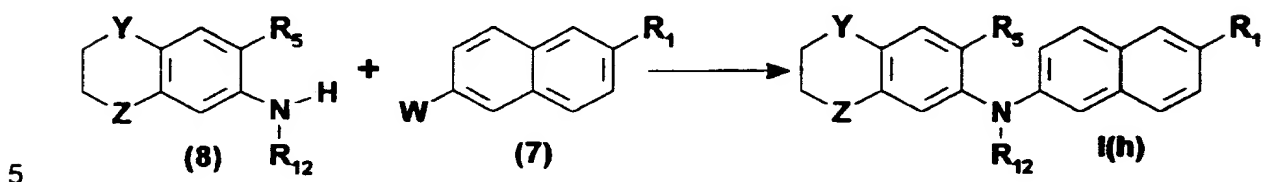
Les dérivés de formule I (c) et I (d) peuvent être ensuite obtenus par oxydation du dérivé I (b), par exemple en employant l'acide méta chloroperbenzoïque.

- Les composés de formule I (g) peuvent être obtenus (figure 2) à partir du dérivé acétylénique (13) par réaction avec le n-butyl lithium puis carboxylation en présence de  $CO_2$ . Les composés acétyléniques (13) peuvent être obtenus soit :  
30 - à partir des dérivés aldéhydiques (11) (lorsque  $R_3$  est un atome d'hydrogène), par réaction avec le tétrabromure de carbone et la triphenylphosphine pour donner un dérivé 2',2'-dibromostyrene qui est transformé  
35 en dérivé acétylénique par une base non nucléophile tel le n-butyllithium dans un solvant aprotic tel le tetrahydrofuranne.  
- à partir des dérivés cétoniques (11) (lorsque  $R_3$  est un alkyl inférieur) par une suite de réactions comprenant le traitement avec une base tel le diisopropylamidure de lithium puis avec un chlorure de dialkylphosphate et de  
40 nouveau avec le diisopropylamidure de lithium.

- Les composés de formule I (e) peuvent être obtenus (figure 2) à partir des dérivés aldéhydiques ou cétoniques (11), selon une réaction de type Horner avec un lithio dérivé d'un phosphonate (12). Puis par saponification dans la soude ou  
45 la potasse alcoolique, on obtient les composés de formule I (f).

Lorsque, dans la formule générale (I), X représente  $-NR_{12}$  les composés I (h) peuvent être préparés suivant une réaction de type Ullman par déplacement

nucléophile direct d'un dérivé halogéné (7), de préférence iodé, par un dérivé aniline (8) en présence d'une base, telle que le carbonate de potassium ou la N-méthylmorpholine, et de cuivre.



Dans les formules et réactions ci-dessus, ainsi que dans les figures, W représente un atome d'halogène.

- 10 Dans les formules et réactions ci-dessus, ainsi que dans les figures, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X, Y et Z ont les mêmes significations que celles données ci-avant pour la formule générale (I) ou en sont des dérivés convenablement protégés pour être compatibles avec les conditions de réaction. En particulier, lorsque R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent le radical hydroxy, celui-ci est protégé de préférence sous
- 15 forme de tert-butyldiméthylsilyloxy ou de méthoxyéthoxyméthoxy. La déprotection étant effectuée soit en présence de fluorure de tétrabutylammonium, d'iodure de triméthylsilane ou en milieu acide (par exemple acide chlorhydrique).

- 20 La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

- 25 Ces composés présentent une activité dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de souris (Cancer Research 43, p. 5268, 1983) et/ou dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction par le TPA chez la souris (Cancer Research 38, p. 793-801, 1978). Ces tests montrent les activités des composés respectivement dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire.

- 30 Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

- 1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnéées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnéées
- 35 nodulokystiques, conglobata, les acnéées séniles, les acnéées secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

- 2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies
- 40 palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

- 3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et



notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne  
5 présentant pas de trouble de la kératinisation,

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les  
10 papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violetes notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,  
15

6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,  
20

8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,  
25

9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures,  
30

10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acnée ou la séborrhée simple,

11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,  
35

12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,

13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,  
40

14) dans la prévention ou le traitement de l'alopécie,

15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,  
45

16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose.

Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' $\alpha$ -tocophérol, la Super Oxyde Dismutate, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/Kg en poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée.

Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

- 5 Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

10

- Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou  
15 des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

- Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs  
20 être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

25

- La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de  
30 formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampooing.

- 35 La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

- Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en  
40 outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullients; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou  
45 bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents

- antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,4-diphényl-imidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le  $\beta$ -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et amides.
- 10 Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des
- 15 antioxydants, tels que l' $\alpha$ -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon

20 l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

### **EXEMPLE 1**

#### 25 **Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque**

##### (a) Méthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoate

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 5,3 g (15 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthol et 70 ml de pyridine, puis on ajoute par

30 petites quantités 430 mg (15 mmoles) d'hydruure de sodium (80% dans l'huile). On agite pendant trente minutes, on ajoute successivement 4 g (15 mmoles) de méthyl 6-bromo-2-naphtoate et 4,6 g (22,5 mmoles) d'un complexe de bromure de cuivre et de diméthyl sulfure et chauffe à reflux pendant seize heures. On

35 évapore à sec le milieu réactionnel, on reprend par l'eau et l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, puis on évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 3,1 g (53%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 141-4°C.

40

##### (b) Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

Dans un ballon, on introduit 3,1 g (8 mmoles) de l'ester précédent, 40 ml de THF et 40 ml d'une solution de soude méthanolique (2N) et agite à température

45 ambiante pendant huit heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau, acidifie à pH 1, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de

dichloromethane et d'éther éthylique (97-3). On recueille après évaporation des solvants, 1,3 g (44%) de l'acide attendu de point de fusion 231-2°C.

## 5 **EXEMPLE 2**

### Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

#### (a) 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)benzaldéhyde

10

De manière analogue à l'exemple 1(a) par réaction de 5,3 g (15 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthol avec 3,1 g (16,5 mmoles) de 4-bromobenzaldéhyde, on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50), 2,4 g de l'aldéhyde attendu de point de fusion 75-6°C.

15

#### (b) Ethyl 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamate

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 224 mg (8 mmoles) d'hydru de sodium (80% dans l'huile) et 50 ml de diméthoxyéthane et ajoute goutte à goutte une solution de 1,6 ml (8 mmoles) de triéthylphosphonoacétate dans 10 ml de diméthoxyéthane. On agite à température ambiante pendant une heure et à 0°C ajoute goutte à goutte une solution de 2,4 g (7,8 mmoles) de l'aldéhyde précédent dans 20 ml de diméthoxyéthane. On agite à température ambiante pendant quatre heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (30-70), on recueille 2,2 g (74%) de l'ester éthylique attendu.

20  
25  
30

#### (c) acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 2,2 g (5,8 mmoles) d'éthyl 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamate, on obtient 1,5 g (75%) de l'acide attendu de point de fusion 220-1°C.

35

## **EXEMPLE 3**

### Acide $\beta$ -méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

40

#### (a) 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)acetophenone

De manière analogue à l'exemple 1(a) par réaction de 6,6 g (32 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphthol avec 5,4 g (27 mmoles) de 4-bromoacetophenone, on obtient 6,3 g (72%) de l'acetone attendu sous forme d'une huile légèrement jaune.

45

(b) éthyl  $\beta$ -méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamate

- 5 De manière analogue à l'exemple 2(b) par réaction de 3 g (9,3 mmoles) de 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)acetophenone avec 2,5 g (11,2 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (30-70) 2,6 g (72%) d'ester éthylique sous forme d'une huile incolore.

10

(c) acide  $\beta$ -méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

- 15 De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 2,6 g (6,6 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 1,1 g (46%) de l'acide attendu de point de fusion 156-7°C.

#### 20 EXEMPLE 4

Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)phenylpropiolique

20

(a) 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)phenylacétyle

25

- Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 0,87 ml (6,2 mmoles) de diisopropylamine et 20 ml de THF. A -78°C, on ajoute goutte à goutte 2,5 ml (6,2 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et agite à cette même température pendant 15 minutes. On ajoute ensuite une solution de 2 g (6,2 mmoles) de 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)acétophénone préparé à l'exemple 3(a) dans 10 ml de THF. Après agitation pendant une heure à -78°C, la solution est traitée avec 0,9 ml (6,2 mmoles) de diethylchlorophosphate et on laisse remonter à température ambiante. Cette solution est transférée à une solution de diisopropylamidure de lithium (préparé en utilisant 1,74 ml (12,4 mmoles) de diisopropylamine et 5 ml (12,4 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) dans 30 ml de THF à -78°C. On laisse remonter à température ambiante et agite douze heures. On verse le milieu réactionnel dans eau glacée et ajuste le pH à 1 avec de l'acide chlorhydrique (5N). On extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec l'hexane. Après évaporation des solvants, on recueille 0,83 g (44%) du dérivé acétylenique sous forme d'une huile incolore.

30

35

40

45

(b) acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)phenylpropiolique

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 0,82 g (2,7 mmoles) du dérivé acétylénique précédent et 10 ml de THF. A -78°C on ajoute goutte à goutte 1,85

ml (2,9 mmoles) de n-butyllithium (1,6 M dans l'hexane) et agite pendant trente minutes. A  $-78^{\circ}\text{C}$ , on fait passer un courant de  $\text{CO}_2$  pendant quinze minutes et laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, 5  
décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 490 mg (53%) d'acide attendu de point de fusion  $166-8^{\circ}\text{C}$ .

10

**EXEMPLE 5****Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyloxy)naphtoïque**

15 (a) 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtol

Dans un tricol on introduit 50,8 g (0,27 mole) de 2,5-dichloro-2,5-diméthylhexane 30 g (0,27 mole) de 2-méthylphénol et 500 ml de dichlorométhane. A  $0^{\circ}\text{C}$  on ajoute par petites quantités 14,8 g (0,11 mole) de chlorure d'aluminium et agite à 20  
température ambiante pendant douze heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau glacée, extrait avec le dichlorométhane, décante la phase organique, lave à l'eau bicarbonatée, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'hexane, filtré, on recueille après séchage 54,4 g (90%) de phénol attendu de point de fusion  $125-6^{\circ}\text{C}$ .

25

(b) méthyl 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyloxy)naphtoate

De manière analogue à l'exemple 1(a) par réaction de 1,1 g (5 mmoles) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtol avec 1,1 g (4,1 mmoles) de 30  
méthyl 6-bromonaphtoate, on obtient 1,1 g (70%) d'ester méthylique attendu.

(c) acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyloxy)naphtoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 1,1 g (2,9 mmoles) de l'ester 35  
méthylique précédent, on obtient 600 mg (53%) d'acide attendu de point de fusion  $237-9^{\circ}\text{C}$ .

**EXEMPLE 6**

40

**Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)naphtoïque**

(a) butyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)naphtoate

45 Dans un ballon, on introduit 30 ml d'alcool N-butylique, on ajoute par petites quantités 500 mg (23 mmoles) de sodium et agite pendant trente minutes. On ajoute ensuite successivement 2 g (9,1 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthiol, 2,4 g (9,1 mmoles) de méthyl 6-bromo-2-naphtoate et

- 420 mg (0,36 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), puis on chauffe à reflux pendant quatre heures. On évapore le milieu réactionnel, reprend par l'eau et l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Le résidu obtenu est purifié par
- 5 chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 2,2 g (55%) d'ester butylique.

(b) acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)naphtoïque

- 10 De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 2,1 g (4,8 mmoles) de l'ester butylique précédent, on obtient 1,7 g (90%) de l'acide attendu de point de fusion 194-5°C.

### 15 **EXEMPLE 7**

#### Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfinyl)naphtoïque

- (a) butyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfinyl)naphtoate

20 Dans un ballon on introduit 1,6 g (3,5 mmoles) de butyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)naphtoate 30 ml de dichlorométhane et ajoute 1,1 g (3,5 mmoles) d'acide méta-chloroperbenzoïque. On agite à température ambiante pendant deux heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait

25 avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 1,3 g (78%) de l'ester attendu.

- 30 (b) acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfinyl)naphtoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 1,2 g (2,6 mmoles) de l'ester butylique précédent, on obtient 850 mg (81%) de l'acide attendu de point de fusion 183-5°C.

35

### **EXEMPLE 8**

#### Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque

40

- (a) butyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfonyl)naphtoate

Dans un ballon on introduit 2,2 g (5,1 mmoles) de butyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)-naphtoate 30 ml de dichlorométhane et

45 ajoute 4,3 g (12,6 mmoles) d'acide méta-chloroperbenzoïque. On agite à température ambiante pendant deux heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur



colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 1,74 g (72) de l'ester attendu.

(b) acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque

5

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 1,74 g (3,6 mmoles) de l'ester butylique précédent, on obtient 1,54 g (99%) de l'acide attendu de point de fusion 256-8°C..

10

### **EXEMPLE 9**

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamino)naphtoïque

15

(a) méthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamino)naphtoate

Dans un ballon on introduit successivement 4,04 g (19,9 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamine 5 g (19,9 mmoles) d'acide 6-bromo-2-naphtoïque 3,3 ml (30 mmoles) de N-méthylmorpholine 2,9 g (19,9 mmoles) de Cu<sub>2</sub>O et 60 ml de dioxanne. On chauffe à reflux pendant 24 heures, verse le milieu réactionnel dans 60 ml d'acide chlorhydrique 5N, filtre le précipité, le lave à l'eau, sèche. Le solide est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec l'acétate d'éthyle et après évaporation des solvants on recueille 1,2 g de l'acide attendu qui est transformé en ester méthylique par réaction dans 50 ml d'alcool méthylique en présence de 100 µl d'acide sulfurique concentré. On obtient 720 mg (10%) de méthyl 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamino)naphtoate sous forme d'une huile marron.

30

(b) acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamino)naphtoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 700 mg (1,8 mmole) de l'ester méthylique précédent, on obtient 670 mg (99%) de l'acide attendu de point de fusion 246-8°C.

35

### **EXEMPLE 10**

Acide α-acétamido-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

40

(a) 2-méthyl-4-[4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)benzylidene]oxazol-5-one

45

Dans un ballon, on introduit 8,3 g (27 mmoles) de 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)benzaldéhyde 3,8 g (32 mmoles) de N-acétylglycine 2,9 g (35 mmoles) d'acétate de sodium et 13,8 g (135 mmoles) d'anhydride acétique. On chauffe à 120°C pendant huit heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, filtre le précipité et le lave avec une solution d'alcool éthylique et d'eau (50-50).

Après purification par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (60-40), on recueille 8,9 g (85%) du produit attendu de point de fusion 145-7°C.

- 5 (b) acide  $\alpha$ -acetamido-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

Dans un ballon, on introduit 3,6 g (9 mmoles) du produit précédent 38 mg (0,4 mmoles) d'acétate de sodium et 100 ml d'un mélange d'eau et d'acétone (80-20).

- 10 On chauffe à reflux pendant seize heures, refroidit le milieu réactionnel à température ambiante, filtre le solide, le lave à l'eau, sèche à 60°C. On recueille 3,5 g (92%) d'acide attendu de point de fusion 194-6°C.

### 15 **EXEMPLE 11**

Acide  $\alpha$ -hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

- 20 Dans un ballon, on introduit 1,6 g (4 mmoles) d'acide  $\alpha$ -acetamido-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique 25 ml d'acide chlorhydrique concentré et 25 ml d'alcool éthylique et chauffe à reflux pendant huit heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est trituré dans un mélange d'hexane et
- 25 d'éther éthylique (80-20), filtré. On recueille 1,06 g (72%) de l'acide attendu de point de fusion 207-10°C.

### 30 **EXEMPLE 12**

Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)naphtoïque

- 35 (a) O-3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyldiméthylthiocarbamate

- Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 4,1 g (0,138 mole) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et 200 ml de DMF. On refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte une solution de 25,2 g (0,115 mole) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtol dans 100 ml de DMF et agite jusqu'à cessation du
- 40 dégagement gazeux, on ajoute ensuite une solution de 18,55 g (0,15 mole) de chlorure de diméthylthiocarbamoyl dans 200 ml de DMF et agite pendant huit heures à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le solide obtenu est purifié par chromatographie
- 45 sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (30-70). Après évaporation des solvants, on recueille 20 g (68%) du produit attendu de point de fusion 110-1°C.

(b) S-3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthiocarbamate

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 20,1 g (65,8 mmoles) du produit précédent et chauffe à 240°C pendant six heures. On extrait le milieu réactionnel avec du dichloromethane, lave à l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 18,1 g (90%) du produit attendu de point de fusion 138-9°C.

(c) 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthiol

Dans un ballon, on introduit 23 g (75 mmoles) du produit précédent et 300 ml d'alcool méthylique. On ajoute 30 g (75 mmoles) d'hydroxyde de sodium et chauffe à reflux pendant trois heures. On évapore le milieu réactionnel, reprend par l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, filtre. Le solide obtenu est lavé à l'eau, séché, on recueille 18 g (99%) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthiol de point de fusion 97-8°C.

(d) butyl 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthio)naphtoate

De manière analogue à l'exemple 6 (a) par réaction de 4 g (17 mmoles) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthiol avec 4,5 g (17 mmoles) de méthyl 6-bromo-2-naphtoate, on obtient après chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane 5g (64%) d'ester butylique.

(e) Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)naphtoïque

De manière analogue à l'exemple 1 (b) à partir de 2 g (4,3 mmoles) de l'ester butylique précédent, on obtient 1,22 g (70%) de l'acide attendu de point de fusion 257-8°C.

### **EXEMPLE 13**

Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque

(a) butyl 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylsulfonyl)naphtoate

De manière analogue à l'exemple 8(a) à partir de 2,7 g (5,8 mmoles) de butyl 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphthylthio)naphtoate, on obtient après purification par chromatographie sur colonne de silice élué avec le dichlorométhane 2,3 g (80%) d'ester butylique attendu.

(b) Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 2,3 g (4,6 mmoles) de l'ester butylique précédent, on obtient 1,32 g (65%) de l'acide attendu de point de fusion 274-6°C.

5

#### **EXEMPLE 14**

Acide 6-(3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

10

(a) 4-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtol

De manière analogue à l'exemple 5(a) par réaction de 3 g (16,4 mmoles) de 2,5-dichloro-2,5-diméthylhexane et 15 ml (16,4 mmoles) de 2-bromophenol et après purification par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (10-90), on recueille 2,7 g (58%) de phénol attendu.

15

(b) méthyl 6-(3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoate

20

De manière analogue à l'exemple 1(a) par réaction de 1 g (3,5 mmoles) de 3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtol avec 0,78 g (2,9 mmoles) de méthyl 6-bromo-2-naphtoate, on obtient 460 mg (33%) d'ester méthylique attendu de point de fusion 145-6°C..

25

(c) acide 6-(3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 700 mg (1,7 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 650 mg (95%) d'acide attendu de point de fusion 229-30°C.

30

#### **EXEMPLE 15**

35

Dans cet exemple, on a illustré diverses formulations concrètes à base des composés selon l'invention.

40

#### **A- VOIE ORALE**

(a) Comprimé de 0,2 g

45	- Composé de l'exemple 1	0,001 g
	- Amidon	0,114 g
	- Phosphate bicalcique	0,020 g
	- Silice	0,020 g

20

- |                         |         |
|-------------------------|---------|
| - Lactose               | 0,030 g |
| - Talc                  | 0,010 g |
| - Stéarate de magnésium | 0,005 g |

5

## (b) Suspension buvable en ampoules de 5 ml

- |                                  |         |      |
|----------------------------------|---------|------|
| - Composé de l'exemple 2         | 0,001 g |      |
| - Glycérine                      | 0,500 g |      |
| - Sorbitol à 70%                 | 0,500 g |      |
| - Saccharinate de sodium         | 0,010 g |      |
| - Parahydroxybenzoate de méthyle | 0,040 g |      |
| - Arôme                          | qs      |      |
| - Eau purifiée                   | qsp     | 5 ml |

15

## (c) Comprimé de 0,8 g

- |                              |         |
|------------------------------|---------|
| - Composé de l'exemple 6     | 0,500 g |
| - Amidon pré-gélatinisé      | 0,100 g |
| - Cellulose microcristalline | 0,115 g |
| - Lactose                    | 0,075 g |
| - Stéarate de magnésium      | 0,010 g |

25

## (d) Suspension buvable en ampoules de 10 ml

- |                                  |         |
|----------------------------------|---------|
| - Composé de l'exemple 4         | 0,05 g  |
| - Glycérine                      | 1,000g  |
| - Sorbitol à 70%                 | 1,000g  |
| - Saccharinate de sodium         | 0,010 g |
| - Parahydroxybenzoate de méthyle | 0,080 g |
| - Arôme                          | qs      |
| - Eau purifiée                   | qsp     |
|                                  | 10 ml   |

35

**B- VOIE TOPIQUE**

40

## (a) Onguent

- |   |          |
|---|----------|
| - Composé de l'exemple 1                    | 0,020 g  |
| - Myristate d'isopropyle                    | 81,700 g |
| - Huile de vaseline fluide                  | 9,100 g  |
| - Silice ("Aérosil 200" vendue par DEGUSSA) | 9,180 g  |

45

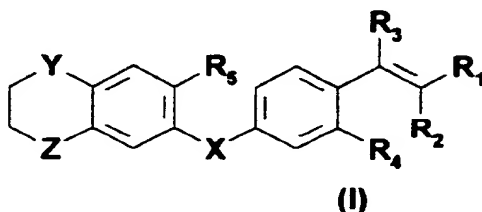
## (b) Onguent

	- Composé de l'exemple 6	0,300 g
	- Vaseline blanche codex	100 g
5	(c) Crème Eau-dans-Huile non ionique	
	- Composé de l'exemple 1	0,100 g
10	- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles ("Eucerine anhydre" vendu par BDF)	39,900 g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	- Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
	- Eau déminéralisée stérile qsp	100 g
15	(d) Lotion	
	- Composé de l'exemple 1	0,100 g
	- Polyéthylène glycol (PEG 400)	69,900 g
20	- Ethanol à 95%	30,000 g
	(e) Onguent hydrophobe	
25	- Composé de l'exemple 2	0,300 g
	- Mirystate d'isopropyle	36,400 g
	- Huile de silicone ("Rhodorsil 47 V 300" vendu par RHONE-POULENC)	36,400 g
	- Cire d'abeille	13,600 g
30	- Huile de silicone ("Abil 300.000 cst" vendu par GOLDSCHMIDT)	100g
35	(f) Crème Huile-dans-Eau non ionique	
	- Composé de l'exemple 4	0,500 g
	- Alcool cétylique	4,000 g
	- Monostéarate de glycérole	2,500 g
40	- Stéarate de PEG 50	2,500 g
	- Beurre de karité	9,200 g
	- Propylène glycol	2,000 g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	- Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
45	- Eau déminéralisée stérile	100 g

**REVENDICATIONS**

5

1/ Composés bicycliques aromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



10

dans laquelle:

\* R<sub>1</sub> représente (i) un atome d'hydrogène

15

(ii) le radical -CH<sub>3</sub>

(iii) le radical -CH<sub>2</sub>OR<sub>6</sub>

20

(iv) le radical -O-R<sub>8</sub>, uniquement lorsque R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique;

(v) le radical -CO-R<sub>10</sub>

25

(vi) un radical -S(O)p-R<sub>12</sub>

R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>12</sub> et p ayant les significations données ci-après,

\* R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont soit indépendants, soit pris ensemble,

- dans le cas où ils sont indépendants :

30

R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical hydroxy, un radical -OR<sub>7</sub>, un radical -O-COR<sub>7</sub>, un radical amino ou un radical -NH-COR<sub>7</sub>;

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur;

35

- dans le cas où ils sont pris ensemble :

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment avec la liaison éthylénique une liaison acétylénique;

\* R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> sont soit indépendants, soit pris ensemble,

- dans le cas où ils sont indépendants :

40

R<sub>2</sub> a la signification donnée ci-dessus;

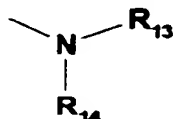
R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical -OR<sub>7</sub>, un radical -O-COR<sub>7</sub>;

- dans le cas où ils sont pris ensemble :

$R_2$  et  $R_4$  forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphthalénique.

5  $R_7$  ayant la signification donnée ci-après;

\*  $R_5$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical  $\text{NO}_2$ , un radical hydroxy, un radical  $-\text{OR}_7$ , un radical  $-\text{O}-\text{COR}_7$ , ou bien encore un radical



10

$R_7$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$  ayant les significations données ci-après;

\*  $X$  représente  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t-$  ou  $-\text{NR}_{12}-$ ,

$t$  et  $R_{12}$  ayant les significations données ci-après;

15

\*  $Y$  et  $Z$ , identiques ou différents, représentent  $-\text{CR}_{13}\text{R}_{14}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t-$ , avec la condition que  $Y$  et  $Z$  ne sont pas simultanément un atome d'oxygène ou un radical  $-\text{S}(\text{O})_t$ ;

$t$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$  ayant les significations données ci-après;

20

étant entendu que dans tout ce qui précède :

$R_6$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical  $-\text{COR}_7$ ;

25

$R_7$  représente un radical alkyle inférieur

$R_8$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical  $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CO})_n-\text{R}_9$

30

$R_9$  représente un radical alkyle inférieur ou un hétérocycle

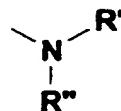
$R_{10}$  représente:

(a) un atome d'hydrogène;

(b) un radical alkyle inférieur;

35

(c) un radical



(d) un radical  $-\text{O}-\text{R}_{11}$

40

$R_{11}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide;



- $R_{12}$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur,
- $R_{13}$  et  $R_{14}$  représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle  
5 inférieur;
- $m$  est un entier variant de 1 à 3;
- $n$  est 0 ou 1;
- 10  $p$  est un entier variant de 0 à 3;
- $t$  est 0, 1 ou 2;
- 15  $R'$  et  $R''$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de sucre ou encore pris ensemble forment un hétérocycle;
- 20 ainsi que leurs sels et leurs isomères optiques et géométriques.
- 2/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.
- 25 3/ Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés par le fait que les radicaux alkyles inférieurs sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, nonyle et dodécyle.
- 30 4/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 20 atomes de carbone sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.
- 35 5/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux monohydroxyalkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.
- 40 6/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.
- 45 7/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

- 8/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aralkyles sont choisis parmi le groupe constitué par les radicaux benzyle ou phénéthyle éventuellement substitués par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.
- 5 9/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux alkényles sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux contenant de 1 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et en particulier le radical allyle.
- 10 10/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de sucre sont choisis dans le groupe constitué par les restes de glucose, de galactose ou de mannose, ou d'acide glucuronique.
- 15 11/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes d'acide aminé sont choisis dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.
- 20 12/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes de peptides sont choisis dans le groupe constitué par les restes de dipeptides ou de tripeptides.
- 25 13/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux hétérocycliques sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitués en position 4 par un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou mono ou polyhydroxyalkyle.
- 30 14/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que, lorsque R<sub>5</sub> représente un atome d'halogène, celui-ci est choisi dans le groupe constitué par le fluor, le chlore et le brome.
- 35 15/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :
- Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque
- 40 Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique
- Acide β-méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique
- 45 Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)phenylpropionique
- Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyloxy)naphtoïque

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylthio)naphtoïque

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfinyl)naphtoïque

5 Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque

Acide 6-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylamino)naphtoïque

10 Acide  $\alpha$ -hydroxy-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

Acide  $\alpha$ -acetamido-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)cinnamique

15 Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylthio)naphtoïque

Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylsulfonyl)naphtoïque

20 Acide 6-(3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyloxy)naphtoïque

16/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins des caractéristiques suivantes :

25 - R<sub>1</sub> est un radical -CO-R<sub>10</sub>

- X représente -O-, -S-, -NR<sub>12</sub>-

- R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur

30 - R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> forment avec le cycle benzénique adjacent un cycle naphtalénique

-R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment avec la liaison éthylénique une liaison acétylénique

35 17/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

40 18/ Composés selon la revendication 17 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques.

45 19/ Utilisation de l'un au moins des composés définis aux revendications 1 à 16 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques.

20/ Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16.

- 5 21/ Composition selon la revendication 20, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendication 1 à 16 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

- 10 22/ Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16.

- 15 23/ Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 16 est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

24/ Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 22 ou 23 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

**FIGURE 1**

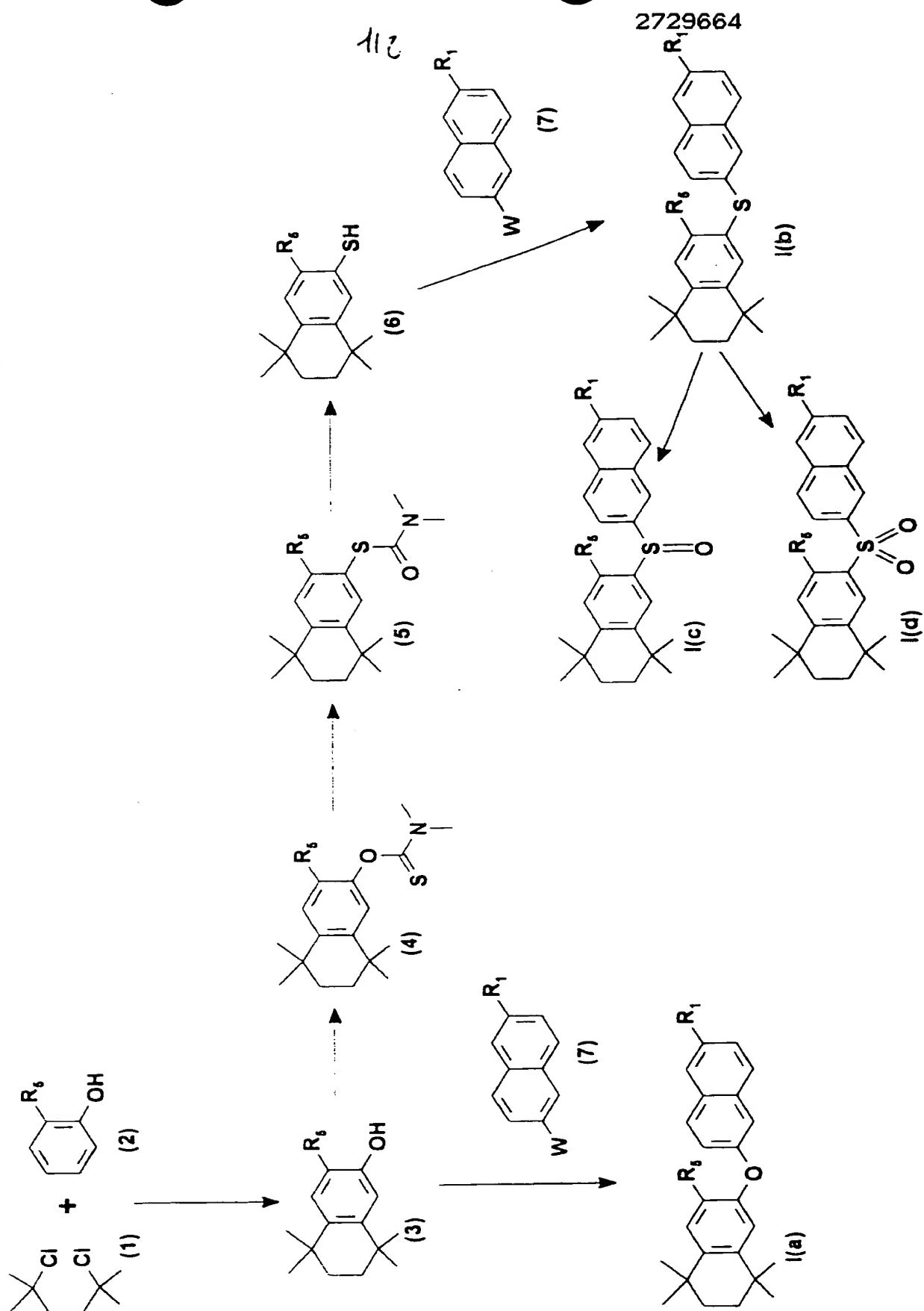
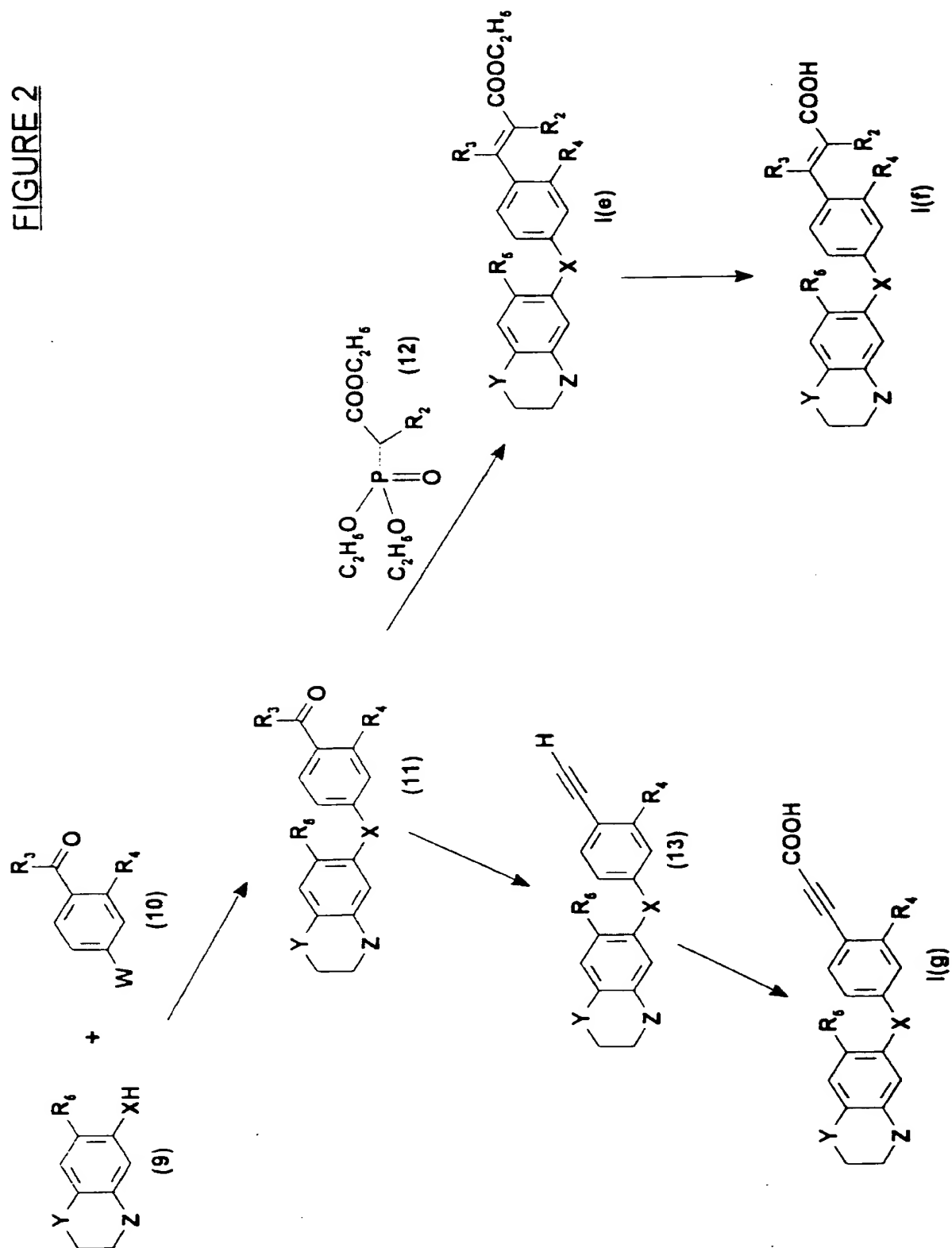


FIGURE 2



INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 511604  
FR 9500659

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	US-A-5 248 823 (JANSSEN ET AL.) * revendication 1 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL. 4)
		C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
29 Septembre 1995		Klag, M
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>Δ : membre de la même famille, document correspondant</p>		